

اثر افزودن ان استیل سیستئین به لتروزول در القای تخمک گذاری

در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر طلعت دباغی قلعه^۱، دکتر فاطمه محبی*^۲، دکتر فریده موحد^۱، دکتر حمیده پاک نیت^۳، دکتر زهوه یزدی^۴

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. ۲- دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۳- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. ۴- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک از شایع ترین اختلالات اندوکراین زنان در سنین باروری است. این مطالعه به منظور تعیین اثر افزودن ان استیل سیستئین (N-acetyl-cysteine: NAC) به لتروزول در القای تخمک گذاری در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی روی ۴۰ زن نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با TSH، پرولاکتین و هیستروسالپینگوگرافی طبیعی و همچنین اسپرموگرام طبیعی همسر در دو گروه کنترل و مداخله انجام شد. گروه کنترل از روز سوم تا هفتم سیکل قاعدگی روزانه ۵ میلی گرم لتروزول و گروه مداخله ۵ میلی گرم لتروزول توام با ۱۲۰۰ میلی گرم ان استیل سیستئین دریافت نمودند. در روز ۱۴ سیکل بیماران تحت سونوگرافی واژینال برای سنجش ضخامت اندومتر و تعیین تعداد و قطر فولیکول ها قرار گرفتند. در حضور حداقل یک فولیکول ۱۸ میلی متری یا بزرگ تر، hCG تزریق شد و نزدیکی ۱۲ و ۳۶ و ۶۰ ساعت بعد توصیه شد. روز شانزدهم بعد از تزریق hCG سنجش سطح hCG-β برای بررسی وقوع بارداری انجام گردید.

یافته ها: میانگین ضخامت اندومتر در روز تزریق hCG در دو گروه مشابه بود. میزان تخمک گذاری در هر دو گروه کنترل و مداخله مشابه بود. بارداری در ۱۵ درصد از گروه کنترل و ۲۰ درصد از گروه مداخله رخ داد که از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین تعداد فولیکول ها در گروه کنترل (۱/۱۳ عدد) و گروه مداخله (۱/۴۷ عدد) تعیین شد که از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: ان استیل سیستئین سبب افزایش میزان موفقیت لتروزول در القای تخمک گذاری در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نگردید.

کلید واژه ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک، ان استیل سیستئین، القای تخمک گذاری، لتروزول

* نویسنده مسؤول: دکتر فاطمه محبی، پست الکترونیکی fmohebbi@qums.ac.ir

نشانی: قزوین، بلوار طالقانی، جنب اداره برق، کوچه کوثر، بیمارستان کوثر، تلفن ۰۲۸-۳۳۲۳۶۳۷۵، نمابر ۳۳۲۳۶۳۷۴

وصول مقاله ۱۳۹۴/۴/۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۴/۵/۱۳، پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۷/۱۲

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (polycystic ovarian syndrome: PCOS) شایع ترین اختلال اندوکراین زنان در سنین باروری بوده و بیشترین موارد هیپراندرورژنیسم و اختلال تخمک گذاری را به خود اختصاص می دهد (۱و۲).

بیماران مبتلا به PCOS دچار مقاومت به انسولین بوده (۷۵-۵۰ درصد) و تعداد زیادی از آنان از نازایی که عمدتاً ناشی از عدم تخمک گذاری است؛ رنج می برند (۳). در حال حاضر داروی خط اول برای تحریک یا القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به نازایی در این سندرم کلومیفن سیترات است که یک تنظیم کننده گیرنده

استروژنی (SERM) است و البته میزان موفقیت آن در موارد مختلف متفاوت گزارش شده است. مقاومت به کلومیفن به معنای پابرجا ماندن عدم تخمک گذاری بعد از درمان استاندارد با دارو در ۲۰-۱۵ درصد از بیماران رخ می دهد (۳). از این رو جستجوی راهکارهایی برای افزایش موفقیت القای تخمک گذاری در بیماران مبتلا به نازایی از اهمیت بالایی برخوردار است. از دیگر داروهای مطرح شده برای القای تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOS، مهارکننده های آروماتاز از جمله لتروزول است که همانند کلومیفن، تحریک استروژنی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را کاهش می دهد؛ اما این کار را از طریق کاهش بیوستز استروژن انجام می دهد. از

روش بررسی

این کار آزمایی بالینی روی ۴۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به کلینیک نازایی (مطب دکتر طلعت دباغی) در شهر قزوین طی آذر ماه ۱۳۹۳ لغایت فروردین ماه ۱۳۹۴ انجام شد.

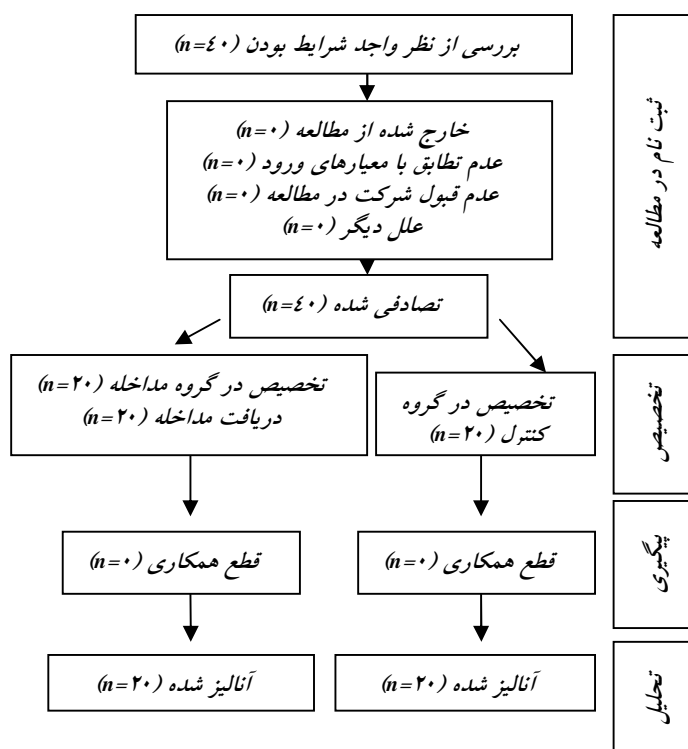
این مطالعه منطبق با قوانین شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد و پیش از شرکت در مطالعه از تمامی بیماران رضایت آگاهانه مکتوب اخذ شد. هیچگونه هزینه اضافی بر شرکت کنندگان تحمیل نشد و به علاوه به بیماران اطمینان داده شد که مختارند در هر زمان که تمایل داشتند از مطالعه خارج شوند. این مطالعه با شماره IRCT۲۰۱۴۰۵۰۶۱۷۵۹۳N۱ در مرکز ثبت کار آزمایی های بالینی ایران ثبت شده است.

تشخیص این بیماری بر پایه حضور دو معیار از سه معیار اصلی عدم تخمک گذاری مناسب (oligo/ovulation)، شواهد بالینی یا آزمایشگاهی هیپراندرورژنیسم و تخمدان های پلی کیستیک در سونوگرافی (معیارهای Rotterdam) (۱۱) و نیز رد سایر علل افزایش اندروژن و اختلالات مرتبط شامل اختلالات تیروئیدی و هیپرپرولاکتینمی با سنجش سطح سرمی TSH و پرولاکتین انجام شد.

مزایای لتروزول احتمال کمتر حاملگی چندقلویی و نیز ضخامت بیشتر اندومتر در انتهای دوره درمان است. همچنین نیمه عمر آن در حدود ۴۵ ساعت بوده و در مقایسه با کلومیفن عوارض ناخواسته کمتری بر بافت های هدف استروژن از قبیل اندومتر و سرویکس دارد (۴). لتروزول به عنوان درمان خط اول القای تخمک گذاری می تواند به اندازه کلومیفن موثر باشد (۳). در مطالعات میزان موفقیت لتروزول در القای تخمک گذاری ۷۰-۸۴ درصد، میزان وقوع بارداری ۲۷-۲۰ درصد و ضخامت اندومتر پس از درمان با لتروزول ۷-۹ میلی متر گزارش شده است (۴).

شواهدی وجود دارد که عوامل افزایش دهنده حساسیت به انسولین میزان هیپراندرورژنیسم و هیپرانسولینمی را در بیماران مبتلا به PCOS کاهش می دهند و بر القای تخمک گذاری در این بیماران موثرند (۳). از جمله داروهای مطرح شده در این زمینه، ان استیل سیستین (N-acetyl-cysteine: NAC) است. این دارو مشتق استیل شده اسید آمینه ال-سیستین (L-cysteine) است که دارویی کم خطر، ارزان و در دسترس به شمار می رود. این دارو یک منبع عالی از گروه های سولفیدریل است و در بدن به متابولیت هایی تبدیل می شود که تولید گلو تاتیون را تحریک می کنند؛ سم زدایی را می افزایند و مستقیماً رادیکال های آزاد را از بین می برند (۵).

NAC از سال ها پیش به عنوان یک موکولیتیک در بیماری های تنفسی به کار می رفته؛ اما در زمینه های دیگر از جمله در سرطان ها، بیماری های قلبی، استعمال سیگار، مسمومیت با فلزات سنگین، جلوگیری از انفولانزا، صرع و مسمومیت با استامینوفن نیز مفید بوده است (۵). این دارو طیف عملکردی گسترده ای در بدن دارد. از یک سو به واسطه افزایش سطوح سلولی گلو تاتین احیا شده، یک آنتی اکسیدان قدرتمند به شمار می رود (۶) و از سوی دیگر بر ترشح انسولین در سلول های بتا در پانکراس و در تنظیم گیرنده های انسولین بر روی اریتروسیت های انسانی موثر است (۷). به علاوه دارای اثرات ضد آپوپتوز است و می تواند تداوم عروقی را حفظ نموده و عملکردهای ایمونولوژیک نیز برای آن مطرح شده است (۸). اثراتی همچون کاهش سطح اندروژن سرم و بهبود وضعیت هومو سیستین و پرو فایل چربی در بیماران مبتلا به PCOS نیز در مطالعات برای NAC گزارش شده است (۹). لازم به ذکر است که نیمه عمر این دارو بسیار کوتاه (در حد کمتر از سه ساعت) بوده و در صورت وقوع بارداری، قبل از لانه گزینی از گردش خون پاکسازی می شود و لذا دارای اثرات تراتوژن نیست (۱۰). این مطالعه به منظور تعیین اثر افزودن NAC به لتروزول در القای تخمک گذاری در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.



شکل ۱: نمودار کار آزمایی بالینی

معیار ورود به مطالعه شامل هیستروسالپنگوگرافی طبیعی، اسپرموگرام طبیعی همسر و عملکرد جنسی مناسب خود و همسرانشان بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل وجود کیست

جدول ۱: متغیرهای مورد مطالعه و نتایج القای تخمک‌گذاری در دو گروه کنترل و مداخله

متغیر	لتروزول (۲۰ نفر)	لتروزول توام با ان/استیل سیستین (۲۰ نفر)	p-value
سن (سال)	۲۵/۸±۴/۵۷	۲۶/۴±۳/۸۲	۰/۶۵
مدت زمان نازایی (سال)	۲±۱/۹	۲±۱/۸	۰/۹۷
میانگین و انحراف معیار شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۳±۳/۴۱	۲۸/۳±۳/۰۸	۰/۹۷
ضخامت اندومتر (میلی متر)	۹/۹±۱/۴۵	۹/۸±۲/۲۷	۰/۹۰
فولیکول بیشتر یا مساوی ۱۸ میلی متر	۱/۱۳±۰/۳۵	۱/۴۷±۰/۶۴	۰/۰۸
میزان تخمک‌گذاری (درصد)	۷۵	۷۵	۱
میزان وقوع بارداری (درصد)	۱۵	۲۰	۰/۶۸

یافته‌ها

متغیرهای مورد مطالعه و نتایج القای تخمک‌گذاری در دو گروه کنترل و مداخله در جدول یک آمده است.

میانگین سنی بیماران گروه کنترل ۲۵/۸±۴/۵۷ سال (۳۶-۱۹ سال) و گروه مداخله ۲۶/۴±۳/۸۲ سال (۳۵-۱۹ سال) بود.

مدت زمان نازایی گروه کنترل ۲±۱/۹ سال (۱۰-۱ سال) و گروه مداخله ۲±۱/۸ سال (۸-۱ سال) بود.

میانگین شاخص توده بدنی دو گروه مورد مطالعه مشابه بود. به طوری که شاخص توده بدنی گروه کنترل ۲۸/۳±۳/۴۱ کیلوگرم بر مترمربع (میانگین ۲۸/۳±۳/۴۱) و در گروه مداخله ۲۸/۳±۳/۰۸ کیلوگرم بر مترمربع (میانگین ۲۸/۳±۳/۰۸) تعیین شد.

میانگین ضخامت اندومتر در روز تزریق hCG در بیماران دو گروه مشابه بود. به طوری که در گروه کنترل ۹/۹±۱/۴۵ میلی متر و در گروه مداخله ۹/۸±۲/۲۷ میلی متر تعیین شد.

دو گروه کنترل و مداخله از نظر سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان نازایی و میانگین ضخامت آندومتر در روز تزریق hCG تفاوت آماری معنی داری نداشتند.

در آن دسته از بیماران گروه کنترل که فولیکول غالب داشتند؛ میانگین تعداد فولیکول‌ها ۱/۱۳±۰/۳۵ و در بیماران گروه مداخله ۱/۴۷±۰/۶۴ بود. به عبارتی متوسط تعداد فولیکول‌های غالب در بیماران دریافت کننده لتروزول + NAC بالاتر بود و البته این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود.

تخمک‌گذاری در ۱۵ نفر از بیماران گروه کنترل (۷۵ درصد) و در همین تعداد از گروه مداخله مشاهده شد.

از گروه کنترل و مداخله به ترتیب ۳ زن (۱۵ درصد) و ۴ زن (۲۰ درصد) باردار شدند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث

در مطالعه حاضر میزان تخمک‌گذاری ۷۵ درصد، میزان وقوع بارداری ۱۵ درصد و ضخامت اندومتر ۹/۸ میلی متر تعیین شد و افزودن NAC به لتروزول با افزایش معنی دار میزان تخمک‌گذاری و میزان وقوع بارداری همراه نبود. میزان تخمک‌گذاری و وقوع بارداری مشاهده شده در دریافت کنندگان لتروزول مطالعه ما منطبق

تخمندانی بزرگ‌تر از ۶ سانتی متر، سابقه آسم یا آلرژی و مصرف هرگونه داروی موثر بر متابولیسم گلوکز طی سه ماه قبل از ورود به مطالعه بود.

مشخصات دموگرافیک بیماران شرکت کننده شامل سن، قد، وزن، شاخص توده بدنی (BMI) و همچنین مدت زمان نازایی هر بیمار ثبت شد. سونوگرافی ابدومینال پایه برای هر بیمار در روز سوم سیکل قاعدگی (خود به خود یا القا شده با پروژسترون) صورت گرفت.

۴۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری کنترل و مداخله تقسیم شدند (شکل یک). از روز سوم تا هفتم سیکل قاعدگی (به مدت ۵ روز) گروه کنترل روزانه ۵ میلی گرم لتروزول و گروه مداخله ۵ میلی گرم لتروزول توام با ۱۲۰۰ میلی گرم NAC دریافت نمودند.

در روز ۱۴ سیکل قاعدگی بیماران تحت سونوگرافی واژینال برای سنجش ضخامت اندومتر و همچنین تعیین تعداد و قطر فولیکول‌های بالغ قرار گرفتند. سونوگرافی بیماران همگی توسط یک نفر و با یک دستگاه واحد سونوگرافی (Aloka 2000 ساخت امریکا) انجام شد. در حضور حداقل یک فولیکول با اندازه مساوی و بیشتر از ۱۸ میلی متر، ۵۰۰۰ واحد hCG داخل عضلانی تزریق شد و نزدیکی ۱۲ و ۳۶ و ۶۰ ساعت بعد از زمان تزریق توصیه شد. همچنین از روز ۱۷ تا ۲۸ سیکل روزانه ۵۰ میلی گرم آمپول پروژسترون عضلانی تجویز گردید. در روز شانزدهم بعد از تزریق hCG سنجش سطح سرمی hCG- برای بررسی وقوع بارداری انجام شد. میزان تخمک‌گذاری و میزان وقوع بارداری در هر گروه محاسبه و در نهایت مقایسه شد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-13 تجزیه و تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Shapiro-Wilk و نیز Kolmogorov-Smirnov تایید شد. بررسی معنی داری تفاوت‌ها بین گروه‌های کنترل و مداخله با استفاده از آزمون Student's t-test انجام گردید و برای مقایسه نتایج کیفی Fisher's exact test به کار رفت. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شدند.

بر نتایج Holzer و همکاران بود که میزان موفقیت لتروزول را در القای تخمک گذاری ۷۰ تا ۸۴ درصد، میزان وقوع بارداری را ۲۰ تا ۲۷ درصد و ضخامت اندومتر را پس از درمان با لتروزول ۷ تا ۹ میلی متر گزارش کردند (۴).

در مطالعه Rizk و همکاران در مصر ۱۵۰ زن نازای مبتلا به PCOS تحت درمان با کلومیفن (۱۰۰ میلی گرم روزانه) و NAC (۱۲۰۰ میلی گرم روزانه) یا کلومیفن و دارونما قرار گرفتند. نتایج نشان داد ترکیب کلومیفن و NAC با افزایش معنی دار میزان تخمک گذاری و بارداری همراه است (۱۲).

صالح پور و همکاران در مطالعه مشابهی ۱۶۷ زن نازا مبتلا به PCOS را به طور تصادفی تحت درمان با کلومیفن و NAC (۱۲۰۰ میلی گرم روزانه) یا کلومیفن و دارونما قرار دادند. میزان تخمک گذاری و وقوع بارداری در گروه کلومیفن+NAC به طور معنی داری بالاتر از گروه کلومیفن+دارونما گزارش شد (۱۳).

مطالعه Badawy و همکاران روی بیماران مقاوم به کلومیفن انجام شد. میزان تخمک گذاری و ضخامت اندومتر بعد از یک سیکل درمان با کلومیفن+NAC (۱۲۰۰ میلی گرم روزانه) به طور معنی داری بالاتر از قبل گزارش شد. همچنین میانگین فولیکول های مشاهده شده بعد از افزودن NAC به طور غیرمعنی داری بیشتر گزارش شد (۱۴).

در مطالعه ما میزان تخمک گذاری و میزان وقوع بارداری گروه های کنترل و مداخله از نظر آماری معنی دار نبود. به عبارتی بر خلاف نتایج گزارش شده در این مقالات، در مطالعه ما افزودن NAC به لتروزول منجر به بهبود نتایج تخمک گذاری و باروری در بیماران نگردید. همین طور میانگین فولیکول های مشاهده شده و ضخامت اندومتر در گروه لتروزول + NAC تفاوت آماری معنی دار با گروه لتروزول نشان نداد. یافته های متفاوت مطالعه ما ممکن است این فرضیه را مطرح کند که اثر NAC در ارتقای موفقیت درمان نازایی منحصر به کلومیفن است و به همین دلیل در همراهی با لتروزول که مکانیسم اثر متفاوتی با کلومیفن دارد؛ آثار مطلوبی از NAC مشاهده نشده است. البته اثر مفید NAC در همراهی با کلومیفن نیز در همه مطالعات به تایید نرسیده است؛ از جمله Abu Hashim و همکارانش ۱۹۲ زن مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن را به مدت سه سیکل تحت درمان با ترکیب NAC-کلومیفن یا متفورمین-کلومیفن قرار دادند و در پایان بیماران گروه دوم به طور قابل ملاحظه ای میزان تخمک گذاری و وقوع بارداری بالاتری داشتند. همچنین ضخامت اندومتر در روز تخمک گذاری به طرز معنی داری در آنها بالاتر بود. به عبارتی اثربخشی متفورمین در القای تخمک گذاری برتر از NAC گزارش شد (۱۵). Elnashar و همکارانش نیز اثر NAC در القای

تخمک گذاری را زیر سوال بردند. آنان در سال ۲۰۰۷، ۶۱ بیمار نازای مبتلا به PCOS و مقاوم به کلومیفن سیرات را به طور تصادفی تحت درمان با متفورمین (۱۵۰۰ میلی گرم روزانه) یا NAC (۱۸۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۶ هفته قرار دادند و در آخر میزان تخمک گذاری برابر با ۵۱/۶ درصد در گروه متفورمین و ۶/۷ درصد در گروه NAC گزارش گردید و نتیجه گرفتند که NAC به تنهایی داروی مفیدی برای القای تخمک گذاری نیست (۱۶). آثار مطلوب متابولیک NAC در چندین مطالعه مطرح شده است. از جمله در سال ۲۰۱۱ Oner و Muderris ۱۰۰ زن مبتلا به PCOS را به طور تصادفی تحت درمان با متفورمین یا NAC (۱۸۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۲۴ هفته قرار دادند و در انتها کاهش قابل ملاحظه ای در شاخص توده بدنی، امتیاز هیرسوتیسم، انسولین ناشتا، تستوسترون آزاد، سطح کلسترول و نامنظمی سیکل های قاعدگی را در مقایسه با مقادیر پایه قبل از درمان در هر دو گروه گزارش کردند و نتیجه گرفتند که اثرات این دو دارو بر موارد فوق قابل مقایسه است (۱۷). نتایج مشابه این مطالعه پیش از آن نیز توصیف شده بود (۹ و ۱۸). در مطالعه Fulghesu و همکاران در ایتالیا مصرف روزانه ۱۸۰۰ میلی گرم NAC به مدت ۵-۶ هفته به طور معنی داری موجب افزایش حساسیت محیطی به انسولین در ۳۷ بیمار مبتلا به PCOS گردید. کاهش قابل ملاحظه در سطح تستوسترون و شاخص اندروژن آزاد نیز با NAC در بیماران مذکور نشان داده شد (۱۸). Kilic-Okman و Kucuk نیز در ترکیه با بررسی ۲۰ زن مبتلا به PCOS که به مدت چهار هفته تحت درمان با روزانه ۱۸۰۰ میلی گرم NAC قرار گرفتند؛ نشان داد این دارو یک درمان موثر برای کاهش سطح انسولین و تستوسترون سرم و نیز بهبود وضعیت هومو سیستین و پروفایل چربی بیماران مبتلا به PCOS است (۹). این سه مطالعه (۹ و ۱۷ و ۱۸) آثار مطلوب NAC را بر سطح انسولین، اندروژن، و پروفایل چربی ذکر کرده اند که البته این موارد در پژوهش ما مورد بررسی قرار نگرفت؛ اما در خصوص اثر این دارو بر تخمک گذاری و باروری همچنان نقاط مبهم زیادی وجود دارد. لازم به ذکر است که در هر سه مطالعه فوق (۹ و ۱۷ و ۱۸) NAC با دوز ۱۸۰۰ میلی گرم و به مدت طولانی (از ۴ تا ۲۴ هفته) تجویز شده است و شاید دوز و مدت زمان مصرف NAC عامل تعیین کننده ای در اثربخشی این دارو باشد. هر چند در مطالعه Elnashar و همکاران نیز دوز ۱۸۰۰ میلی گرمی NAC به مدت ۶ هفته تجویز شده بود؛ ولی در پایان دوره درمان این دارو نتوانست برتری خود را نسبت به متفورمین اثبات کند (۱۶).

در مجموع و با توجه به مطالعات ذکر شده در خصوص آثار بالینی NAC هنوز شواهد به نفع یا علیه استفاده از این دارو در القای تخمک گذاری قوی نیست. از آنجا که اثرات مطلوب درمانی NAC ممکن است محدود به طیف خاصی از بیماران باشد؛ لذا انجام

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ان استیل سیستئین سبب افزایش میزان موفقیت لثروزل در القای تخمک‌گذاری در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نمی‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه خانم دکتر فاطمه محبی برای اخذ درجه دستیاری تخصصی در رشته زنان و زایمان از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین بود. بدین وسیله از همکاری صمیمانه خانم‌ها دکتر شهین نعمتی و دکتر زینب رضایی قدردانی می‌شود.

References

1. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan; 91(1):2-6.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar; 352(12):1223-36.
3. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins. 2011; p:516, 525, 1309.
4. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2006 Feb; 85(2):277-84.
5. Saha L, Kaur S, Kumar Saha P. N-acetyl cysteine in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: A review of reported outcomes. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Jul-Sep; 4(3): 187-91. doi: 10.4103/0976-500X.114597
6. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia*. 1997 Jan; 40(1):7-14.
7. Santini MT, Cametti C, Indovina PL, Peterson SW. Menadione induces changes in the membrane electrical properties associated with downregulation of insulin receptors in human erythrocytes. *Exp Hematol*. 1998 Jun; 26(6):466-71.
8. Badawy A, Baker El Nashar A, El Totongy M. Clomiphene citrate plus N-acetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: a randomized double-blind controlled trial. *Fertil Steril*. 2006 Sep; 86(3):647-50.
9. Kilic-Okman T, Kucuk M. N-acetyl-cysteine treatment for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jun; 85(3):296-7.
10. Borgström L, Kågedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 31(2):217-22.

مطالعه بر روی بیماران با شاخص توده بدنی بالا، بیماران با مقاومت به انسولین و یا بیماران مقاوم به کلومیفن توصیه می‌شود. همچنین انجام کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه بیشتر برای تعیین اثر احتمالی NAC در افزایش اثربخشی لثروزل پیشنهاد می‌شود. به‌علاوه انجام مطالعاتی با دوز بالاتر NAC و یا مدت طولانی‌تر مصرف دارو ممکن است امید بیشتری در خصوص اثربخشی این دارو در القای تخمک‌گذاری برانگیزد.

11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan; 81(1):19-25.
12. Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 Feb; 83(2):367-70.
13. Salehpour S, Sene AA, Saharkhiz N, Sohrabi MR, Moghimian F. N-Acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Sep; 38(9):1182-6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01844.x
14. Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(2):218-22.
15. Abu Hashim H, Anwar K, El-Fatah RA. N-acetyl cysteine plus clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in treatment of clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010 Nov; 19(11):2043-8. doi: 10.1089/jwh.2009.1920
16. Elnashar A, Fahmy M, Mansour A, Ibrahim K. N-acetyl cysteine vs. metformin in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2007 Aug; 88(2):406-9.
17. Oner G, Muderris II. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin vs N-acetyl-cysteine in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Nov; 159(1):127-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.005
18. Fulghesu AM, Ciampelli M, Muzj G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF, Lanzzone A. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Jun; 77(6):1128-35.

Original Paper

Effect of N-acetylcysteine with letrozole to induction of ovulation in infertile women with polycystic ovarian syndrome

Dabbaghi Ghale T (M.D)¹, Mohebbi F (M.D)*², Movahed F (M.D)¹
Pakniat H (M.D)³, Yazdi Z (M.D)⁴

¹Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

²Resident in Obstetrics and Gynecology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ³Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ⁴Associate Professor, Department of Community Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Abstract

Background and Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most endocrine disorder in women. This study was done to determine the effect of N-acetylcysteine with letrozole to induction of ovulation in infertile women with polycystic ovarian syndrome.

Methods: This clinical trail study was carried out on forty PCOS women with normal TSH, prolactin, hysterosalpingographies and normal spermograms. The patients in control group were received letrozole 5 mg/d for 5 days starting at day 3 of the cycle. The patients in interventional group were received letrozole 5 mg/d with NAC 1.2 g/d (group II) for 5 days starting at day 3 of the cycle. On 14th day of cycle, transvaginal ultrasonography was performed to evaluate endometrial thickness and follicles properties. If mature follicle detected, hCG was injected and timed coitus at 12, 36 and 60 hours later advised. -hCG level was checked on day 16 after hCG injection.

Results: The mean of endometrial thickness and follicles ovulation in hCG injection day was similar in the two groups. The pregnancy rate was 15% and 20% in control and interventional groups, respectively. This difference was not significant. The mean of follicles number was 1.13% and 1.47% in control and interventional groups, respectively. This difference was not significant.

Conclusion: NAC as an adjuvant to letrozole was not effective for ovulation induction in patients with PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, N-acetyl-cysteine, Ovulation, Letrozole

* Corresponding Author: Mohebbi F (M.D), E-mail: fmohebbi@qums.ac.ir

Received 27 Jun 2015

Revised 4 Aug 2015

Accepted 4 Oct 2015